

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1997年10月 8日

EU

出 願 番 号  
Application Number:

平成 9年特許願第275967号

出 願 人  
Applicant (s):

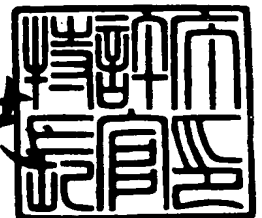
救急薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1998年11月 6日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

伴佐山 建志



出証番号 出証特平10-3088896

【書類名】 特許願

【整理番号】 QQ16

【提出日】 平成 9年10月 8日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61J 3/00  
A61K 9/00  
A61K 9/70

【発明の名称】 速溶性フィルム製剤

【請求項の数】 11

【発明者】

【住所又は居所】 富山県射水郡小杉町戸破後宝1203-1 救急薬品工業株式会社内

【氏名】 栗村 努

【発明者】

【住所又は居所】 富山県射水郡小杉町戸破後宝1203-1 救急薬品工業株式会社内

【氏名】 古沢 和義

【発明者】

【住所又は居所】 富山県射水郡小杉町戸破後宝1203-1 救急薬品工業株式会社内

【氏名】 沢井 義弘

【特許出願人】

【識別番号】 000161714

【氏名又は名称】 救急薬品工業株式会社

【代表者】 稲田 勇三

【代理人】

【識別番号】 100089314

【弁理士】

【氏名又は名称】 大多和 明敏

【代理人】

【識別番号】 100086999

【弁理士】

【氏名又は名称】 大多和 曉子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 014742

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9117330

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】速溶性フィルム製剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】薬物、可食性高分子物質及び糖類を主成分とする速溶性フィルム製剤。

【請求項2】薬物が0.01～50重量%、可食性高分子物質が20～90重量%、糖類が1～50重量%である請求項1記載の速溶性フィルム製剤。

【請求項3】薬物が固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物である請求項1記載の速溶性フィルム製剤。

【請求項4】固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物がニルバジピンである請求項3記載の速溶性フィルム製剤。

【請求項5】可食性高分子物質が合成高分子物質、セルロース誘導体及び天然高分子物質からなる群から選ばれるものである請求項1記載の速溶性フィルム製剤。

【請求項6】可食性高分子物質がポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及びエチルセルロースからなる群から選ばれる少なくとも1つである請求項1又は5記載の速溶性フィルム製剤。

【請求項7】糖類が単糖類、糖アルコール類及びオリゴ糖類からなる群から選ばれるものである請求項1又は2記載の速溶性フィルム製剤。

【請求項8】オリゴ糖類が水飴類である請求項7記載の速溶性フィルム製剤。

【請求項9】水飴類が還元麦芽糖水飴である請求項8記載の速溶性フィルム製剤。

【請求項10】薬物が固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物であり、可食性高分子物質がポリビニルピロリドン及びヒドロキシプロピルメチルセルロースの1つまたはそれ以上ならびに他の可食性高分子物質であり、糖類が水飴類である請求項1記載の速溶性フィルム製剤。

【請求項11】固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物がニルバジピンであり、他の可食性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースであり、水

飴類が、還元麦芽糖水飴である請求項10記載の速溶性フィルム製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は口腔内において速やかに溶解するフィルム製剤（フィルム状薬剤）に関する。更に詳しくは、口腔内において速やかに溶解することにより、主に消化器官より薬物を吸収せしめることを目的とした経口投与用の、糖類を基剤中に含有する速溶性フィルム製剤に関する。

【0002】

【従来技術】

現在経口的に投与される薬剤としては裸錠剤、被覆錠剤、カプセル、散剤、顆粒剤、ピル、水薬（液剤）などが市場に出されている。そして経口内適用製剤としてはバツカル錠、粘膜貼付フィルム剤などがあるが、これらは口腔内粘膜を通して薬剤を吸収せしめるもの又は口腔内の疾患の治療を目的とするものであって、通常の消化管よりの薬物吸収を目的としたものではない。これらのものは薬物を持続的に放出せしめるように工夫されたものが殆どで、速溶性のものは知られていない。

口腔内粘膜付着性でなく、単なるフィルム状、テープ状或いはシート状の薬剤として市販されているものは見当たらないが、文献（特許）上でみると、（A）20～60重量%の少なくとも1種のフィルム形成剤と、2～40重量%の少なくとも1種のゲル形成剤と、0.1～35重量%の少なくとも1種の活性物質（薬物）と、更に40重量%未満の少なくとも1種の不活性充填剤からなる水中で急激に分解する経口投与又は取り入れを行う医薬、菓子、その他の食料、化粧品およびそれらの類似のシート状の投与形成物（特開平7-100186号）や、（B）少なくとも200psi（約14kg/cm<sup>2</sup>）の引張強度、0.01～2mgの薬剤/mm<sup>3</sup>及び薬剤に対して最適の溶解度を有し、約10～40重量%の生理学的に許容され得る熱可塑性重合体、約15～50重量%の多糖類、約5～40重量%の生理学的に許容され得る可塑剤、及び約0～20重量%の生理学的に許容され得る湿潤剤を含む組成を有するテープ（特開平5-220203号

）などが知られている。更に、（C）薬学的に許容し得るシート状担体に、微量で生理活性作用を有する物質を含有する溶液または懸濁液を印刷、塗布、噴霧又は注入してなることを特徴とするシート状固形薬剤組成物（特開平5-124954号）も知られている。

### 【0003】

#### 【発明が解決しようとする課題】

しかしながら前記発明（A）においては「水の中で迅速に分解する、シート状の個々に処方された、投与形成物を提供することが本発明の目的である。」と記載されている（公報第8頁、右欄【0028】）が、どのような工夫によって迅速に分解するようにしたのか何の記載もない。実施例2で医薬品を得ているが、単に「口中で分解する」（公報第10頁、左欄【0064】）とあるのみでどの程度の時間で分解するのか詳細不明である。そしてこの実施例2では調製時80℃まで加熱しており、そのため、混合後の冷却などのかなりの時間がかかり、製造工程上不利である。又前記発明（B）においては、テープの崩壊及び溶解の速度を高めるのに役立つものとしてソルビトール（湿潤剤）が用いられている。しかし、「更に溶解を助けるために、崩壊剤例えばクロスカルメロースNaタイプAを約10重量%を越えない量で使用することができる。」とあり、これは、ソルビトールのみでは崩壊速度が不十分な場合があるためと思われる。更にこの発明では、薬剤テープをディスペンサーにかけるため、一定の引張強度を有することが必要であり、製造時そのコントロールが必要であって、実際に生産に当たって効率上マイナスである。更に前記発明（C）においては微量で生理活性作用を示す物質（薬物：例えばメストラノールの場合1単位あたり0.02mg）について利用するものであり、薬物がこのように微量で済むため、シート状担体に薬物溶液あるいは懸濁液を印刷、塗布、噴霧又は注入しているが、手間がかかり経済的でない。そして、公報明細書図1にあるものなどは、スリットのみならず、打ち抜きパンチで打ち抜きまで入れており、工程が複雑になる。

本発明は、上述の公知フィルム製剤に見られる欠点のない即ち、迅速に溶解し、又簡単に製造でき、かつ経済的に得られるフィルム製剤を経済的に提供することを目的とするものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、単品の添加によって、十分な速溶性を有するフィルム剤を簡単な工程で取得すべく種々検討した結果、薬物、可食性高分子物質及び単糖類、糖アルコール又はオリゴ糖類を組み合わせ使用することにより、上記の問題点が解決できることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、（１）薬物、可食性高分子物質及び糖類を主成分とする速溶性フィルム製剤、（２）薬物が０．０１～５０重量％、可食性高分子物質が２０～９０重量％、糖類が１～５０重量％である（１）記載の速溶性フィルム製剤、（３）薬物が固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物である（１）記載の速溶性フィルム製剤、（４）固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物がニルバジピンである（３）記載の速溶性フィルム製剤、（５）可食性高分子物質が合成高分子物質、セルロース誘導体及び天然高分子物質からなる群から選ばれるものである（１）記載の速溶性フィルム製剤、（６）可食性高分子物質がポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及びエチルセルロースからなる群から選ばれる少なくとも１つである（１）又は（５）記載の速溶性フィルム製剤、（７）糖類が単糖類、糖アルコール類及びオリゴ糖類からなる群から選ばれるものである（１）又は（２）記載の速溶性フィルム製剤、（８）オリゴ糖類が水飴類である（７）記載のフィルム製剤、（９）水飴類が還元麦芽糖水飴である（８）記載の速溶性フィルム製剤、（１０）薬物が固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物であり、可食性高分子物質がポリビニルピロリドン及びヒドロキシプロピルメチルセルロースの１つまたはそれ以上ならびに他の可食性高分子物質であり、糖類が水飴類である（１）記載の速溶性フィルム製剤、（１１）固溶体とすることにより体内吸収が促進される化合物がニルバジピンであり、他の可食性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースであり、水飴類が、還元麦芽糖水飴である（１０）記載の速溶性フィルム製剤、に関する。

上記から明らかなように本発明フィルム製剤は、錠剤に代りうる剤型として、

口腔内で速やかに溶解し、水なしで服用できることを特徴とするものである。

以下本発明を詳細に説明する。本発明は可食性高分子物質、例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロースなどと単糖類、糖アルコール又はオリゴ糖類とからなるフィルム基剤に薬物を含有せしめた速溶性フィルム製剤であり、製造が容易であって従来の前記の如き欠点のない製剤である。

#### 【0005】

##### 【発明の実施の形態】

本発明で使用する糖類としては、エリトリール、ペンチール、ヘキシールなどの糖アルコール、単糖類（アルドース、ケトース）、オリゴ糖類等を挙げることができる。具体的には、糖アルコールとして、キシリトリール、マンニトリール、D-ソルビトリールや還元麦芽糖水飴、単糖類として、グルコース、フルクトース、オリゴ糖類としては、マルトース、ラクトース、スクロース、単糖類・オリゴ糖類としては、水飴などを挙げることができる。そして特に還元麦芽糖水飴が好適である。糖類の配合量は1～50重量%好ましくは5～50重量%である。1%以下であると溶解速度が不十分であり、50%以上になると、溶解速度は速くなるが、製品の保型性などで問題が出てくる。なお、糖類は甘味を有するものが多く、口中溶解性フィルム剤にとって都合がよい。更に水飴などのように可塑剤の役目も果たすものが多いので、それらを使用する場合は殊更可塑剤を用いる必要もない。無論所望により可塑剤を加えることは差支えない。なお、糖類としてソルビトリールを用いた場合、フィルム表面にソルビトリールが微結晶として析出することがあるが、薬効その他に全く影響はない。

#### 【0006】

本発明のフィルム基剤の成分である可食性高分子物質としては、フィルム形成能を有し、可食性であれば特に制限はなく、合成高分子物質、例えば、ポリビニルピロリドン（以下“PVP”と記す）、カルボキシビニルポリマー（以下“CVP”と記す）、ポリビニルアルコール（以下“PVA”と記す）など、セルロース誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下“HPMC”



と記す)、ヒドロキシプロピルセルロース(以下“HPC”と記す)、ヒドロキシエチルセルロース(以下“HEC”と記す)、メチルセルロース(以下“MC”と記す)、エチルセルロース(以下“EC”と記す)など、天然物より得られる高分子物質、例えばアルギン酸ソーダ、デキストラン、カゼイン、プルランなど等を挙げることが出来る。特に好ましいのはPVP、HPCである。これらの物質は単独で或いは2種以上の組み合わせで使用する事ができる。

可食性高分子物質の配合量は全体で20~90重量%、好適には25~80重量%である。

本発明の速溶性フィルム製剤については、フィルム基剤成分として上記の物質以外に、所望により香料、色素類、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、界面活性剤、可塑剤等を適宜使用して差支えない。

#### 【0007】

本発明で用いられる薬物としては、経口投与できるものであれば特に制限はない。具体的に挙げるならば、例えばニルバジピン、ニカルジピンの如きカルシウム拮抗剤、例えば塩酸プロカテロール、臭化水素酸フェノテロールの如き $\beta$ 2-刺激剤、例えばグリベンクラミドの如き経口糖尿病治療剤、例えばプロチゾラム、トリアゾラムの如き睡眠薬、例えば塩酸アロチノロール、塩酸カルテオロールの如き $\beta$ -遮断薬、例えばニコランジルの如き冠状血管治療剤、例えば塩酸ジブカインの如き麻酔薬、例えばジクロフェナクナトリウム、インドメタシンの如き非ステロイド性抗炎症剤、例えば塩酸ジフェンヒドラミン、臭化水素酸スコポラミンの如き鎮静剤などである。

本発明で用いられる薬物は苦味のないものが好適ではあるが、苦味のあるものであっても、マスキング例えばマイクロカプセル化などによって本発明において使用できる。薬物の配合量としては薬物の性質などによっても異なるが、通常1~50重量%である。

#### 【0008】

本発明の速溶性フィルム製剤は、例えば以下の方法によって製造される。

所定量の可食性高分子物質、糖類及び薬物をそれら物質可溶性の溶媒、例えばエタノールに溶解し、その溶液を剥離フィルム上に適当量展延乾燥してフィルム

を得、それを所望の大きさに裁断し、必要により密封包装し、製品とする。なお、溶液調製時50～60℃程度に加温することによって、薬物の溶解を早めることが出来る。又調製時溶液中に泡が発生した場合は、一夜放置とか真空脱泡を行うと良い。溶液調製に当って用いられる溶媒としては、各配合成分が溶解するものであれば制限はなく、又単一溶媒を用いても、組み合わせ溶媒を用いても差支えない。具体的にはエタノール、エタノールと水の混合物などを挙げる事が出来る。

#### 【0009】

なお、本発明において、或る種の薬物は、特定の可食性高分子物質を用いた場合、薬物の体内吸収が促進されることが判った。即ち、例えば薬物がニルバジピンの場合、可食性高分子物質として、ポリビニルピロリドン及び／又はヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いると、体内吸収が促進されることが判明した。これはニルバジピンがこれら物質と良好な固溶体を形成することによるものと考えられる。この場合、可食性高分子物質としてポリビニルピロリドン及び／又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのみでもフィルム製剤はできるが、その他の可食性高分子物質を使用することによりよりよいフィルム製剤を得ることができる。例えばニルバジピンの場合、ヒドロキシプロピルセルロースが好適に用いられる。

可食性高分子物質と固溶体を形成する薬物としては、具体的にはニルバジピンの他に例えば、ニフェジピン、フェニトイン、クロラムフェニコール、グリセオフルビン、スルファメチゾールなどを挙げる事ができる。

#### 【0010】

##### 【実施例】

以下に実施例により本発明を具体的に説明する。本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

##### 実施例1

適量のエタノールにニルバジピン4.0重量部、HPC76.0重量部、及び還元麦芽糖水飴20.0重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約250 $\mu$ mのフィルムを製造した。得られたフィ

フィルムを一辺16mmの正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

【0011】

## 実施例2

適量のエタノールにニルバジピン4.0重量部、HPC72.0重量部、PVP4.0重量部及び還元麦芽糖水飴20.0重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約250 $\mu$ mのフィルムを製造した。得られたフィルムを一辺16mmの正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

【0012】

## 実施例3～6

表1の処方で、実施例2と同様にして速溶性フィルム製剤を得た。

【0013】

【表1】

成分名	実施例			
	3	4	5	6
ニルバジピン	4.0	4.0	4.0	4.0
HPC	64.0	56.0	51.0	46.0
PVP	12.0	20.0	20.0	20.0
還元麦芽糖水飴	20.0	20.0	25.0	30.0
合計	100.0	100.0	100.0	100.0

【0014】

## 実施例7

適量のエタノールにニルバジピン4.0重量部、HPC72.0重量部、HPMC4.0重量部及び還元麦芽糖水飴20.0重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約250 $\mu$ mのフィルムを製造した。得られたフィルムを一辺16mmの正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

【0015】

## 実施例8～14

表2の処方で、実施例7と同様にして速溶性フィルム製剤を得た。

【0016】

【表2】

成分名	実施例						
	8	9	10	11	12	13	14
ニルバジピン	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
HPC	64.0	56.0	51.0	46.0	56.0	56.0	56.0
HPMC	12.0	20.0	20.0	20.0	—	—	—
MC	—	—	—	—	20.0	—	—
EC	—	—	—	—	—	20.0	—
HEC	—	—	—	—	—	—	20.0
還元麦芽糖水飴	20.0	20.0	25.0	30.0	20.0	20.0	20.0
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

【0017】

#### 実施例15

適量のエタノールに塩化ニカルジピン20.0重量部、HPC40.0重量部、PVP20.0重量部及び還元麦芽糖水飴20.0重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約250 $\mu$ mのフィルムを製造した。得られたフィルムを一辺16mmの正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

【0018】

#### 実施例16～21

表3の処方で、実施例15と同様にして速溶性フィルム製剤を得た。

【0019】

【表3】

成分名	実施例					
	16	17	18	19	20	21
臭化水素酸フェノール	5.0	4.0	—	—	—	—
インドメタシン	—	—	2.0	2.0	2.0	2.0
HPC	55.0	56.0	78.0	58.0	78.0	58.0
PVP	20.0	20.0	—	—	—	20.0
還元麦芽糖水飴	20.0	—	20.0	40.0	—	20.0
D-ソルビトール	—	20.0	—	—	20.0	—
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

【0020】

## 実施例22、23

表4の処方で、実施例7と同様にして速溶性フィルム製剤を得た。

【0021】

【表4】

成分名	実施例	
	22	23*
ニルバジピン	4.0	4.0
PVP	76.0	20.0
EC	—	56.0
還元麦芽糖水飴	20.0	20.0
合計	100.0	100.0

(\*エタノール：精製水＝3：1)

【0022】

## 実施例24

適量のエタノールと精製水の混合物（2：1）にニルバジピン4.0重量部、HPMC76.0重量部及び還元麦芽糖水飴20.0重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約250 $\mu$ mのフィルムを製造した。得られたフィルムを一辺16mmの正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

【0023】

実施例25～28

表5の処方で、実施例24と同様にして速溶性フィルム製剤を得た。

【0024】

【表5】

成分名	実施例			
	25	26	27	28*
ニルバジピン	4.0	4.0	4.0	4.0
HPC	—	56.0	—	—
PVP	20.0	—	—	—
HPMC	—	20.0	20.0	20.0
MC	56.0	—	56.0	—
EC	—	—	—	56.0
還元麦芽糖水飴	20.0	20.0	20.0	20.0
合計	100.0	100.0	100.0	100.0

(\*エタノール：精製水＝3：1)

【0025】

実施例29

適量のエタノールと精製水の混合物（2：1）にニルバジピン4.0重量部、PVP38.0重量部、HPMC38.0重量部及び還元麦芽糖水飴20.0重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約250 $\mu$ mのフィルムを製造した。得られたフィルムを一辺16mmの正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

【0026】

実施例30～32

表6の処方で、実施例29と同様にして速溶性フィルム製剤を得た。

【0027】

【表6】

成分名	実施例		
	30	31	32*
ニルバジピン	4.0	4.0	4.0
HPC	36.0	—	—
PVP	20.0	20.0	20.0
HPMC	20.0	20.0	20.0
MC	—	36.0	—
EC	—	—	36.0
還元麦芽糖水飴	20.0	20.0	20.0
合計	100.0	100.0	100.0

(\*エタノール：精製水＝3：1)

【0028】

## 比較例1

適量のエタノールにニルバジピン4.0重量部、HPC76.0重量部及びPVP20.0重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約250 $\mu$ mのフィルムを製造した。得られたフィルムを一辺16mmの正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

【0029】

## 比較例2

適量のエタノールにインドメタシン2.0重量部及びHPC98.0重量部を加えて攪拌溶解し、これをポリエステル剥離フィルム上に展延乾燥して厚さ約250 $\mu$ mのフィルムを製造した。得られたフィルムを一辺16mmの正方形に裁断し、口腔内速溶性フィルム製剤を得た。

【0030】

(溶出試験)

## 試験方法

100mlのトールピーカーに精製水100mlを入れ、スターラーで攪拌(100rpm)する。円筒形のステンレス製バスケットに資料(16mm×16mm)1個を入れ、ピーカーの水中に沈めてバスケットを固定する。試験開始一

定時間後に500 $\mu$ lサンプリングし、HPLCにて定量を行う。結果を図1に示す。

【0031】

【発明の効果】

本発明のフィルム製剤は製造が極めて容易であり、高い速溶性を有し、経口投与用フィルム製剤として極めて実用性の高いものである。

【図面の簡単な説明】

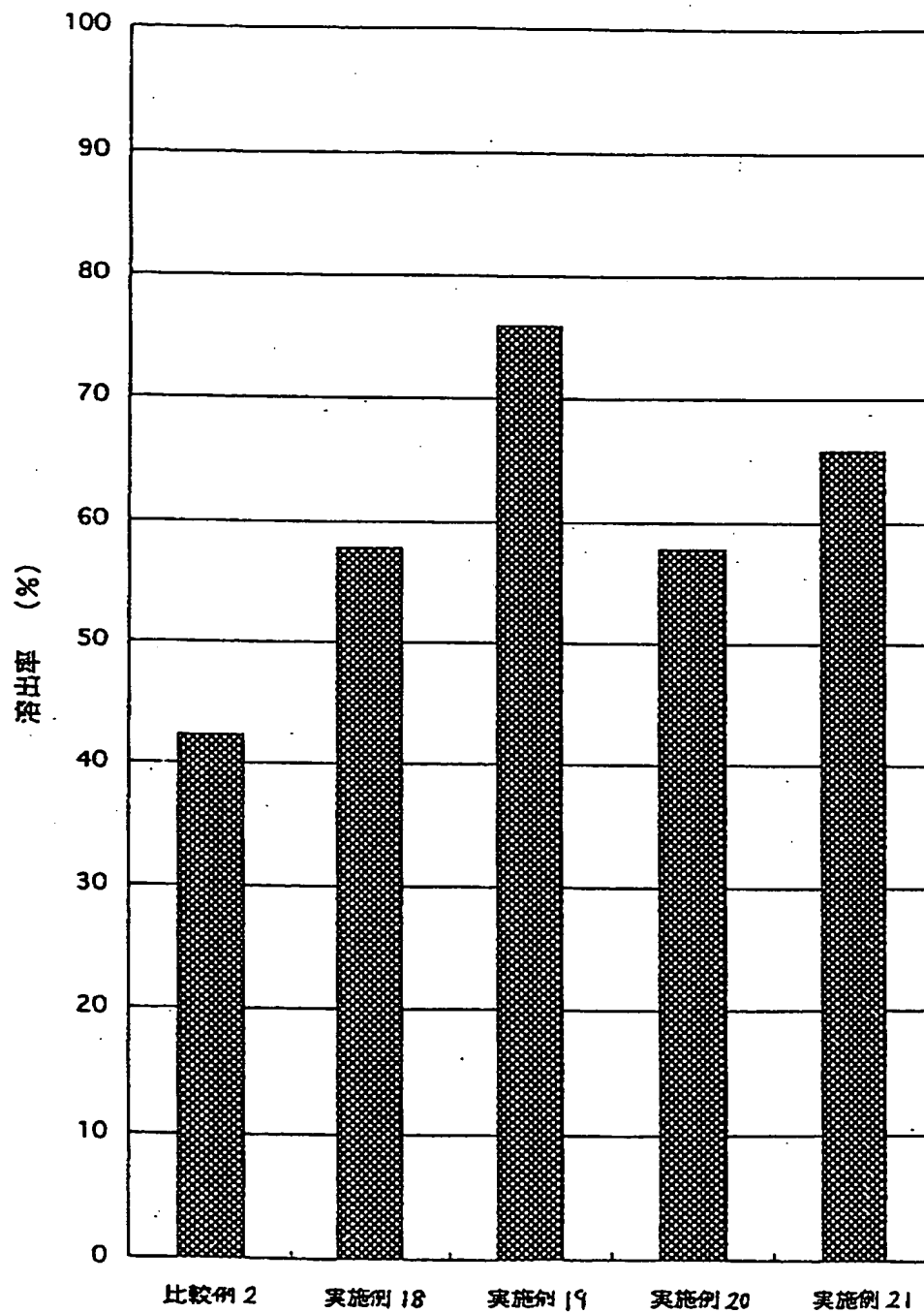
【図1】 本発明の速溶性フィルム製剤の溶出率を示すグラフである。



【書類名】図面

【図 1】

10分における溶出率



【書類名】要約書

【要約】

【課題】製造方法が簡単で高い溶出率を有する速溶性フィルム製剤を提供する。

【解決手段】薬物、可食性高分子物質及び糖類を主成分とする速溶性フィルム製剤。

【選択図】図1

【書類名】

職権訂正データ

【訂正書類】

特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000161714

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋室町4丁目2番10号

【氏名又は名称】

救急薬品工業株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100089314

【住所又は居所】

東京都港区西新橋2丁目3番2号 ニュー栄和ビル

大多和特許事務所

【氏名又は名称】

大多和 明敏

【代理人】

【識別番号】

100086999

【住所又は居所】

東京都港区西新橋2丁目3番2号 ニュー栄和ビル

大多和特許事務所

【氏名又は名称】

大多和 暁子

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**